

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: A CASE REPORT

Aluno: João de Sousa Bento Almeida Santos

Orientador: Professor Dr. Francisco Salvado e Silva

Clinica Universitária de Estomatologia
Lisboa, Portugal



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

2015/2016

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

RESUMO

[PT]

Anteriormente apelidada de osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos, a osteonecrose da mandíbula associada a medicação (ONMM) é um efeito adverso de alguns fármacos (tanto da terapêutica anti-reabsortiva como da terapêutica anti-angiogénica) que, apesar da sua baixa frequência, está associada a uma morbilidade significativa dos doentes afetados, tipicamente doentes oncológicos ou doentes osteoporóticos. Este trabalho descreve o caso clínico de uma doente oncológica que desenvolveu ONMM no contexto de terapêutica anti-reabsortiva e anti-angiogénica, bem como a abordagem que pode ser feita neste tipo de situações, aproveitando também para rever os dados mais atuais da literatura.

[EN]

Previously called Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ), the Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is an adverse effect of some drugs (both antiresorptive therapy and antiangiogenic therapy) that, despite its low frequency, is associated with a significant morbidity in affected patients, typically oncologic or osteoporotic ones. This paper reports the case of an oncologic patient that developed MRONJ with a background of both antiresorptive and antiangiogenic therapy; it discusses the management of these sort of cases, while reviewing the most recent data available on the literature.

INTRODUÇÃO

Anteriormente apelidada de osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos, a osteonecrose da mandíbula associada a medicação (**ONMM**) é um efeito adverso de alguns fármacos (tanto da terapêutica anti-reabsortiva como da terapêutica anti-angiogénica) que, apesar da sua baixa frequência, está associada a uma morbilidade significativa dos doentes afetados. Estas terapêuticas são muito utilizadas em doentes oncológicos, e a primeira é ainda mais utilizada na prevenção e no tratamento da osteoporose, surgindo assim duas populações de doentes com um risco acrescido desta complicação: os doentes oncológicos e os doentes osteoporóticos.

A ONMM é definida como a existência de osso exposto [ou osso acessível através de uma fistula intra-oral ou extra-oral] na região maxilofacial, sem resolução há mais de 8 semanas, num doente sem historial de radioterapia ou doença metastática na mesma região, e com historial de terapêutica anti-reabsortiva ou anti-angiogénica.^{1,2} A patofisiologia ainda não é inteiramente conhecida, mas uma das hipóteses avançadas [para explicar a localização específica na mandíbula e no maxilar superior] assenta na alteração da remodelação óssea e na inibição da angiogénese numa região caracterizada por um constante micro trauma (que, por esta última razão necessitaria de um *turnover* elevado).^{1,2} A menor espessura da mucosa e a menor vascularização da mesma podem justificar a maior frequência na mandíbula comparativamente ao maxilar superior.²

O presente trabalho tem como objectivo a descrição do caso clínico de uma doente oncológica que desenvolveu ONMM no contexto de terapêutica anti-reabsortiva e anti-angiogénica, e da abordagem que pode ser feita neste tipo de situações, aproveitando também para rever os dados mais atuais da literatura.

CASO CLÍNICO

FMF, sexo feminino, 54 anos, melanodérmica, doméstica de profissão e natural de Cabo-Verde (Ilha Maio), evacuada do seu país de origem em Dezembro de 2010.

Inicia em **Maio de 2009** queixas de dor na região epigástrica, no hipocôndrio esquerdo e na região dorso-lombar, acompanhadas de uma anorexia e de uma perda ponderal (não quantificada). Estas queixas motivam um primeiro internamento no Hospital Agostinho Neto (Cabo Verde) do

qual tem alta após cerca de 1 mês, não tendo sido feito qualquer diagnóstico.

Em **Abril de 2010** [quase um ano depois], é novamente internada no HAN por agravamento das queixas anteriores e por suspeita de massa intra-abdominal à observação clínica. Em **Junho de 2010** é realizada uma laparotomia exploratória e o estudo anatomopatológico da massa, tendo este último sido inconclusivo. É evacuada para Portugal em **Dezembro de 2010** para “*estudo etiológico da massa intra-abdominal*” (sic), tendo sido internada no Serviço de Medicina 1C (Hospital Santa Maria), onde foi realizada uma TC TAP (fig. 1).

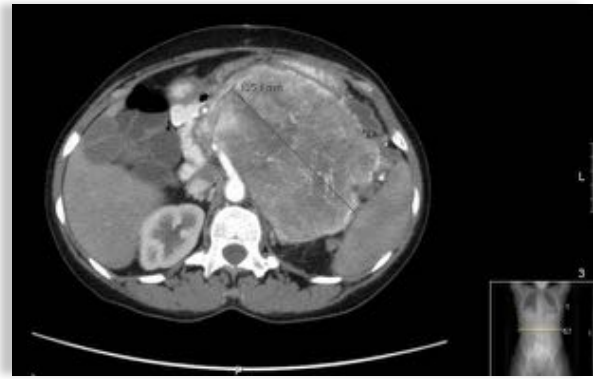


Fig. 1a - Massa correspondente ao Tumor Neuro-Endócrino do Pâncreas (TC TAP, 28/12/2010)

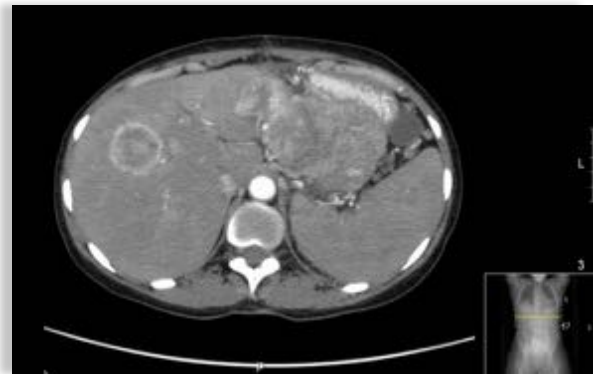


Fig. 1b - Lesão correspondente a metástase hepática (TC TAP, 28/12/2010)

Em **Janeiro de 2011**, é-lhe diagnosticado um tumor neuro-endócrino do pâncreas metastizado e é iniciada a quimioterapia com *Sandostatin*[®] (octreotida); menos de um mês depois [em **Fevereiro de 2011**] é introduzido o *Zometa*[®] (zoledronato) para controlo de uma hipercalcémia atribuída ao síndrome paraneoplásico.

Em **Fevereiro de 2012** [um ano depois, durante o qual altera a quimioterapia para *Adrucil*[®] + *Zanosar*[®] (5-FU + estreptozocina) por ineficácia da anterior], inicia *Sutent*[®] (sunitinib) como quimioterapia de 3ª linha. Um mês depois [em **Março de 2012**] pára a terapêutica com zoledronato.

Em **Janeiro de 2013**, recorre à Consulta Externa de Estomatologia com queixas álgicas da região submandibular. É observada doença periodontal marcada, com tártaro e recessão gengival, é pedida uma ortopantomografia (fig. 2) e marcada destartarização para o mês seguinte.

Em **Abril de 2013**, é referenciada pelo seu oncologista à CE de Estomatologia,

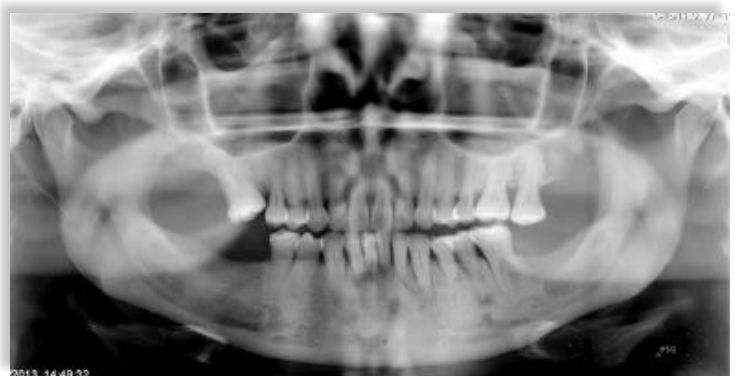


Fig. 2 - Ortopantomografia (18/03/2013)

onde se verifica edema, rubor e dor submandibular relacionada com abscesso de 3.4; é prescrito *Metronidazol* (500mg, 8-8h) e *Amoxicilina* + *Ácido Clavulânico* (875mg + 125mg, 12-12h) . Volta para reavaliação uma semana depois, apresentando boa cicatrização.

Em **Junho de 2013**, recorre ao SU, onde lhe é feita nova ortopantomografia (fig. 3). É-lhe feito o diagnóstico de osteonecrose da mandíbula, e são removidos 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4; tem alta, medicada com *Amoxicilina* + *Ácido Clavulânico*. Uma semana depois é feita a regularização do rebordo alveolar com pinça goiva e aconselhada a higienização com clorohexidina.

Em **Julho de 2013**, recorre ao SU com abscesso submentoniano; é feita a drenagem, com saída de material purulento, e medicada com *Metronidazol* e *Amoxicilina* + *Ácido Clavulânico*. Volta um mês depois à consulta para destartarização.

A osteonecrose da mandíbula mantém-se clinicamente estável (sem intercorrências, sem exsudado purulento, sem sinais inflamatórios mas mantendo a exposição óssea) até **Junho de 2014**, altura em que se dá um agravamento da situação clínica: mantém exposição óssea, mas apresenta um exsudado purulento; faz uma nova ortopantomografia (fig. 5), que mostra organização de sequestro ósseo de 3.5 a 4.3, e retoma a antibioterapia (interrompida em Maio, por iniciativa própria).



Fig. 3 - Ortopantomografia (28/06/2013)



Fig. 4 - Aspecto da osteonecrose em FMF (04/07/2013)



Fig. 5 - Ortopantomografia (19/06/2014)

Em **Outubro de 2014**, regressa à consulta para reavaliação, apresentando uma higiene deficiente na zona de exposição óssea e um exsudado purulento. Uma nova ortopantomografia (fig. 6) mostra um sequestro ósseo que abrange o 3º e o 4º quadrantes, sem mobilidade. Apresenta também a TC Maxilofacial pedida na última consulta (fig. 7).

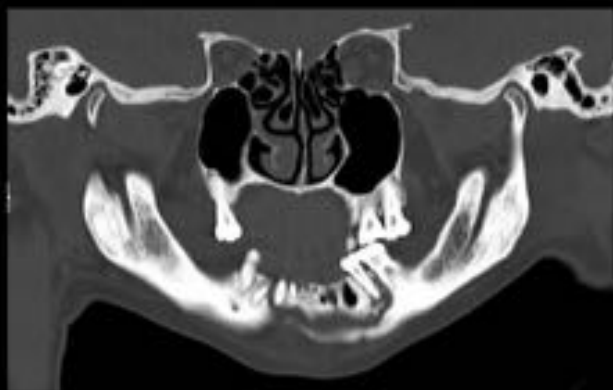


Fig. 6 - Ortopantomografia (09/10/2014)



A

“Lesão centrada aos 3º e 4º quadrantes, com alteração da estrutura óssea da mandíbula, com ausência das primeiras peças dentárias do 3º quadrante, com irregularidade da parede anterior e presença gasosa na mesma topografia. Solução de continuidade óssea de margens escleróticas com início junto da raiz do dente 4.3 propagando-se inferiormente, atingindo a inserção dos músculos geniglossos, referindo-se ausência de interface com o segmento anterior do canal dentário inferior esquerdo antes de atingir do rebordo alveolar entre os únicos dentes do 3º quadrante. No 4º quadrante a lesão não se relaciona com o trajecto do canal dentário inferior. Coexiste densificação e espessamento dos planos subcutâneos do terço inferior da face, com pequenas bolhas de enfisema. (...)”



B



C

Fig. 7 - TC Maxilofacial (18/09/2014)

Em **Março de 2015**, é sujeita a uma intervenção cirúrgica com **AL** para remoção do sequestro e colocação de PRFC (fig. 8-13).

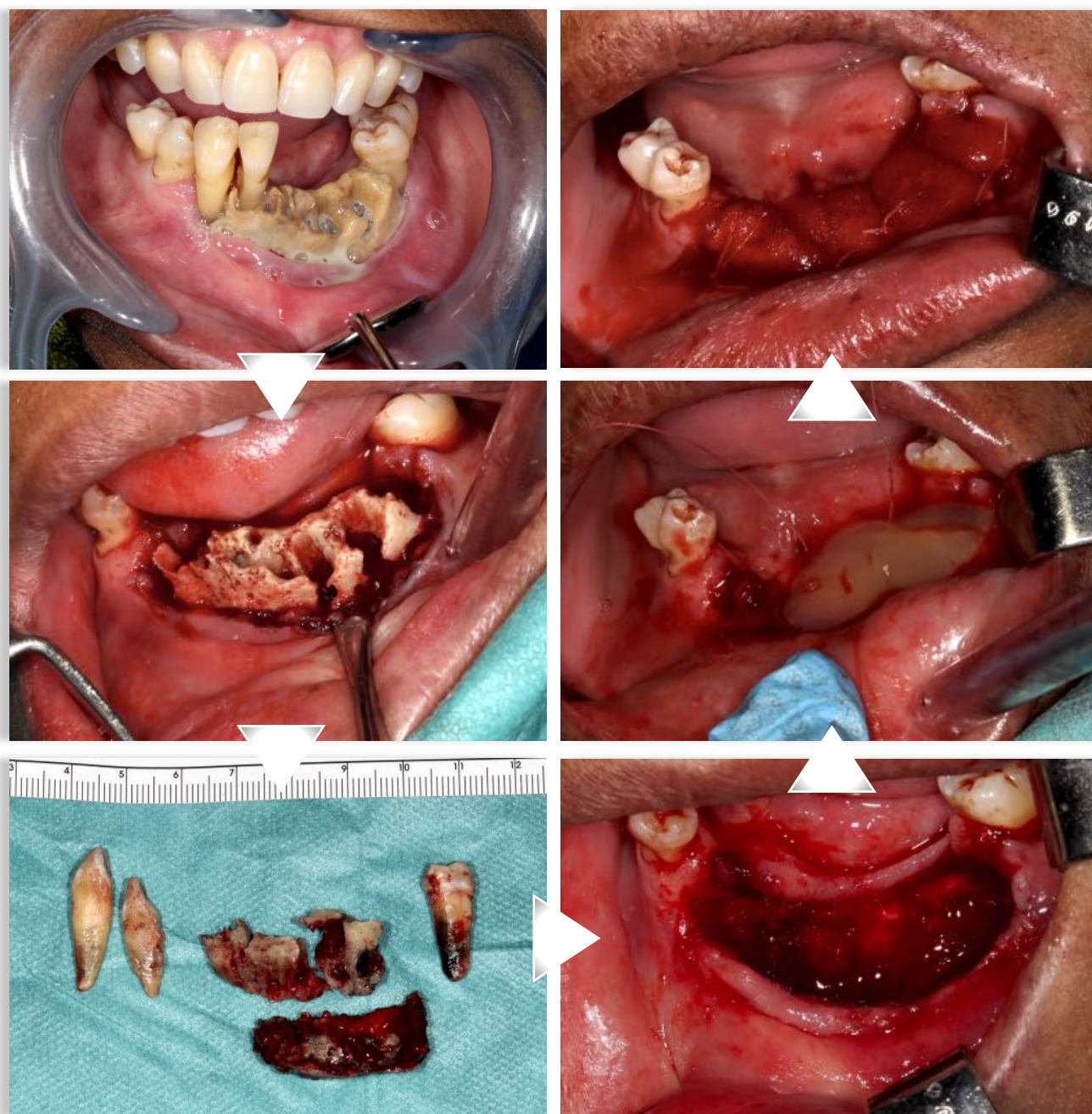


Fig. 8-13 - Intervenção Cirúrgica (16/03/2015)

Seis semanas depois [em **Abril de 2015**], a loca já se encontra praticamente toda epitelizada, excepto nos extremos distais (fig. 14); não tem dor nem apresenta sinais inflamatórios locais; pede-se uma ortopantomografia (fig. 15).



Fig. 14 - Aspecto da loca (29/04/2015)



Fig. 15 - Ortopantomografia (30/04/2015)

Em **Julho de 2015**, volta para reavaliação; encontra-se assintomática, sem sinais inflamatórios locais ou de infecção ativa, apresentando contudo uma pequena exposição de osso mandibular sobre a crista do antigo 3.4.

É reavaliada em **Outubro**: mantém-se assintomática, sem sinais inflamatórios locais ou de infecção ativa (fig. 16).



Fig. 16 - Aspecto da loca (22/10/2015)

DISCUSSÃO

Como foi referido anteriormente, a ONMM pode ocorrer como efeito adverso tanto em doentes que façam terapêutica anti-reabsortiva como em doentes que façam terapêutica anti-angiogénica. De seguida apresenta-se uma breve revisão da farmacologia de ambas as terapêuticas.

TERAPÊUTICA ANTI-REABSORTIVA

Dentro da terapêutica anti-reabsortiva existem várias classes de fármacos, entre os quais os bifosfonatos e o denosumab se destacam, possivelmente pela sua utilização mais corrente na prática clínica mas sobretudo pela sua maior relevância para esta discussão.

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato que, devido à sua estrutura tridimensional, são capazes de quelar catiões divalentes (como o cálcio), sendo muito eficazes no tratamento da hipercalcémia (particularmente os bifosfonatos intra-venosos). Provocam uma inibição direta da

reabsorção do osso pelos osteoclastos, tendo uma afinidade especialmente forte com as superfícies ósseas em remodelação ativa, nas quais se concentram; permanecem na matriz até ao osso ser remodelado e são libertados no ambiente ácido da lacuna de reabsorção criada pelo osteoclasto. Assim, e tendo em conta o constante microtrauma da mandíbula derivado da mastigação [e a consequente necessidade de um *turnover* elevado], é fácil de entender a ocorrência de osteonecrose da mandíbula com esta família de medicamentos. O bifosfonato utilizado na doente deste caso clínico, o zoledronato, tem efeitos mais potentes no cálcio que outros bifosfonatos (podendo mesmo causar hipocalcémia), e é superior ao pamidronato (o outro bifosfonato IV) por ter uma normalização do calcémia mais rápida e uma maior duração de acção farmacológica.^{4,5}

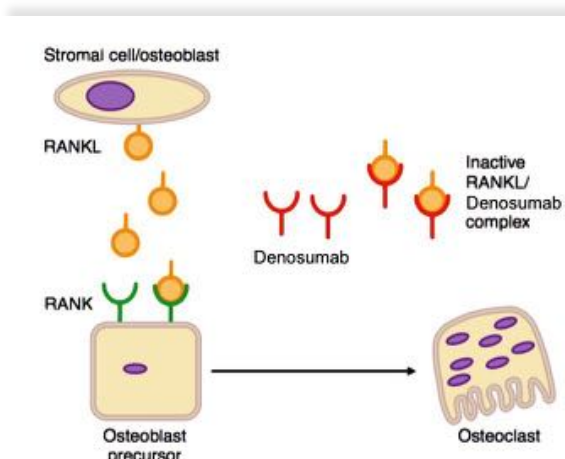


Fig. 18 - Mecanismo de acção do denosumab (BRUNTON et al., 2011, alterada)

O **denosumab** é um anticorpo monoclonal que se liga com alta afinidade ao RANKL (*Ligand for Receptor for Activation of Nuclear factor- κ B*) na superfície dos osteoclastos, impedindo-o de se ligar ao RANK, e prevenindo desta forma a estimulação da maturação dos osteoclastos e, consequentemente, a estimulação da reabsorção óssea.^{4,5} Assim, é também fácil de compreender a ocorrência de osteonecrose da mandíbula com este fármaco.

TERAPÊUTICA ANTI-ANGIOGÉNICA

Em 1971, Judah Folkman sugeriu que a indução da formação de novos vasos (processo conhecido como angiogénese) era uma propriedade fundamental das doenças oncológicas. Hoje em dia sabe-se que, efetivamente, as células cancerígenas secretam factores angiogénicos que, ao induzirem a formação de novos vasos, garantem o fluxo de nutrientes necessário para o crescimento do tumor. Entre estes factores contam-se o FGF (*Fibroblast Growth Factor*), o TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*), o PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) e o VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), sendo este último o factor mais bem estudado.^{4,5}

O VEGF liga-se a um membro da família dos seus receptores (VEGFR) na célula endotelial, iniciando cascatas de sinalização que promovem a atividade mitogénica e anti-apoptótica. Esta

sinalização é mediada pelos domínios intracelulares tirosina-cinase do receptor, que ficam ativados com a ligação do ligando ao receptor. Existem várias formas de inibir farmacologicamente a acção do VEGF: desde anticorpos contra o VEGF (bevacizumab, por exemplo) que dificultam a interação entre ligando e respetivo receptor, a moléculas que inibem a função tirosina cinase do VEGFR (pazopanib, sorafenib, e sunitinib).^{4,5}

O sunitinib (o fármaco anti-angiogénico utilizado na doente do presente caso clínico) inibe a função tirosina cinase do VEGFR através da competição com a molécula de ATP para a ligação ao domínio tirosina cinase do receptor 2 do VEGF, podendo ainda inibir outras proteínas tirosina cinases (*FLT3*, *PDGFR-α*, *PDGFR-β*, *RET*, *CSF-1R*, e *c-KIT*) num dado intervalo de concentração.^{3,4,5}

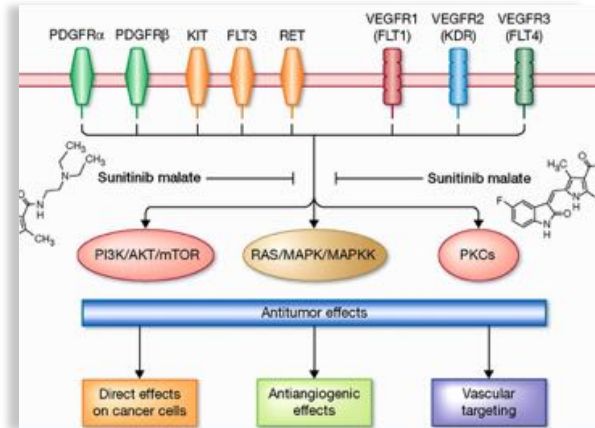


Fig. 19 - Mecanismo de acção do sunitinib (ANTÓN-APARICIO et al., 2011)

FMF: QUE RISCO DE DESENVOLVER ONMM?

Ora, a doente do nosso caso clínico [FMF] faz/fez ambas as terapêuticas: *Zometa*® (zoledronato) entre Fevereiro de 2011 e Março de 2012, e *Sutent*® (sunitinib) desde Fevereiro de 2012. Logo, quando começou a ter queixas já tinha estado sob terapêutica anti-reabsortiva e anti-angiogénica (durante cerca de 1 ano, cada), pelo que seria de esperar que tivesse um risco duplamente acrescido de desenvolvimento de ONMM. Mas qual será efetivamente a dimensão desse risco?

Segundo a última posição conhecida (2014) do *Special Committee on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws* da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, para interpretar a frequência da ONMM, devem ser considerados dois parâmetros: as indicações terapêuticas (osteoporose *versus* cancro) e o tipo de medicação (bifosfonatos *versus* outros fármacos anti-reabsorptivos e fármacos anti-angiogénicos). Independentemente da indicação terapêutica, a própria duração da exposição a bifosfonatos e aos outros fármacos antireabsorptivos é um fator de risco para ONMM.¹

No caso dos doentes oncológicos, o risco após exposição a zoledronato é próximo de 1%, cerca de 50-100 vezes mais elevado que no grupo placebo, e comparável ao risco após exposição ao denosumab. O risco é um pouco inferior após exposição ao bevacizumab (0.2%), mas parece reaproximar-se se a exposição for conjunta ao zoledronato (0.9%).¹

No caso dos doentes osteoporóticos, calcula-se que o risco após exposição a bifosfonatos orais, não seja superior a 0.1%, a não ser que a exposição seja superior a quatro anos, caso em que o risco pode ascender até 0.21%. Já o risco em doentes expostos a zoledronato ou denosumab (0.017-0.04%) não é muito diferente do risco dos doentes expostos a placebo.¹

Relativamente à duração da exposição, alguns estudos mostraram que, no caso dos doentes oncológicos expostos a zoledronato ou a denosumab, o risco de desenvolverem ONMM seria, respetivamente, 0.5-0.6% e 0.5-0.8% no primeiro ano, 0.9-1.0 e 1.1-1.8% no segundo ano, e 1.3 e 1.11-1.8% no terceiro ano, sendo que o risco com a exposição ao denosumab parece estabilizar entre o segundo e o terceiro ano. No caso dos doentes osteoporóticos a receber bifosfonatos orais, o risco aumentou ao longo do tempo, passando de 0 a 0.21% após quatro ou mais anos (fig. 20). Podemos assim concluir que, quando comparado com o risco dos doentes oncológicos expostos a terapêutica anti-reabsortiva, o risco dos doentes osteoporóticos é muito inferior.¹

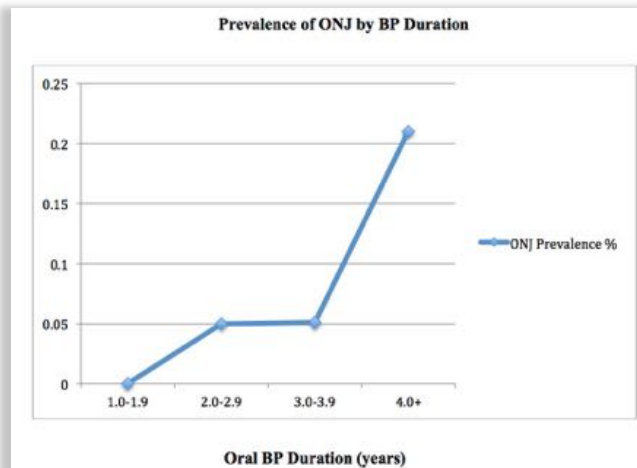


Fig. 20 - Prevalência de ONMM em função da duração da exposição a bifosfonatos orais (RUGGIERO et al.)

Para além dos associados à exposição à terapêutica, existem outros factores de risco para o desenvolvimento de ONMM, entre eles os procedimentos cirúrgicos dento-alveolares, a utilização de prótese dentárias, uma eventual doença inflamatória dentária pré-existente, factores demográficos e factores genéticos. Por exemplo, estima-se que o risco de desenvolvimento de ONMM após uma extração dentária em doentes oncológicos a fazer zoledronato esteja perto de 2.8%, e que o risco seja comparável após um implante dentário ou outro procedimento endodôntico

ou periodântico. Já a utilização de prótese dentárias parece duplicar o risco de desenvolvimento de ONMM em doentes oncológicos tratados com zoledronato, ibandronato, ou pamidronato.¹

Relativamente aos factores demográficos, a maior prevalência de ONMM no sexo feminino parece ser explicada pela maior prevalência no sexo feminino de algumas doenças com indicação para estas terapêuticas (osteoporose, cancro da mama, entre outras); no que toca à idade, a ocorrência de ONMM em idade pediátrica é um tema muito pouco estudado, sobre o qual ainda há muito pouca informação. Sabe-se também que há outras terapêuticas que podem aumentar o risco de desenvolvimento de ONMM, nomeadamente os corticosteróides. No que toca aos factores genéticos, já foram descritas várias associações entre o desenvolvimento de ONMM e alguns polimorfismos de nucleótido múltiplo (SNPs) localizados em regiões relacionadas com o *turnover* ósseo, com a formação de colagénio e com determinados distúrbios do metabolismo ósseo.¹

Resumindo, o risco de desenvolvimento de ONMM é significativamente superior em doentes oncológicos tratados com terapêutica anti-reabsortiva quando comparado com o risco em doentes osteoporóticos, sendo este último muito reduzido independentemente do fármaco utilizado ou da duração da exposição. Em relação à terapêutica anti-angiogénica, são necessários mais estudos para melhor caracterizar a associação já conhecida com o desenvolvimento de ONMM.¹

Ora, nesta doente não teria sido fácil calcular o risco de desenvolvimento de ONMM, mas seria de adivinhar que fosse relativamente elevado: é uma doente oncológica exposta a zoledronato, logo o risco seria maior (cerca de 1%). Mais, fez também sunitinib (terapêutica anti-angiogénica), que lhe confere um aumento não quantificado do risco. E a acrescentar a tudo isto, tinha de base uma doença periodontal marcada, com tártaro e recessão gengival e foi submetida a destartarização (um procedimento periodântico).

FMF: QUE PREVENÇÃO POSSÍVEL?

Sabendo que esta doente tinha um elevado risco de vir a desenvolver uma ONMM, o que é que se podia fazer como prevenção?

De acordo com o *Special Committee on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws* da *AAOMS*, deve ser feita uma abordagem multi-disciplinar, que inclua uma consulta com um profissional dentário quando se determinar que o doente pode beneficiar de uma terapêutica anti-

reabsortiva ou de uma terapêutica anti-angiogénica; também antes de iniciar as terapêuticas acima referidas, deve ser feito um rastreio precoce de infeções agudas e a identificação da localização de potenciais infeções, e realizados os cuidados orais adequados (um exame completo da cavidade oral e uma eventual avaliação radiográfica, procurando sempre uma eventual mobilidade dentária, doença periodontal, presença de fragmentos de uma raiz, cáries, edentulismo e estabilidade da prótese dentária) e procedimentos dentários necessários (ex: eventuais tratamentos periodonticos ou apicais endodônticos, extrações ou implantes dentários). Esta consulta pode também servir para informar o doente desta possível complicação da terapêutica prescrita, do seu baixo risco e do aumento do risco na ausência dos cuidados orais preventivos recomendados.¹

Foi referido anteriormente que os procedimentos cirúrgicos dento-alveolares são um factor de risco para ONMM, e que, por essa mesma razão, devem ser feitos previamente ao início da terapêutica. Contudo, nestes doentes (tal como em todos os outros) podem surgir situações em que é necessário fazer uma extração dentária ou um tratamento periodontico ou apical endodôntico. Põe-se então a questão: deve-se interromper a terapêutica? E se sim, quanto tempo antes e por quanto tempo depois? Esta questão é ainda uma área controversa. O *Special Committee on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws* da *AAOMS* reconhece que, apesar de não existir informação suficiente para afirmar ou refutar os benefícios da interrupção da terapêutica anti-reabsortiva em doentes osteoporóticos, pode haver um benefício teórico em doentes expostos mais de quatro anos, nos quais considera ser uma abordagem prudente a interrupção proposta por Damm e Jones, ou seja, uma interrupção de 2 meses antes do procedimento dentário invasivo (calculada com base na esperança média de vida do osteoclasto (2 semanas) e no fato de ser esta célula o maior reservatório de bifosfonatos, visto que 50% do fármaco circulante é excretado pelo rim)^{1,4}. Em doentes oncológicos, a indicação é de evitar os procedimentos invasivos, se possível; ainda não se tem a certeza do eventual efeito benéfico de uma interrupção da terapêutica com bifosfonatos IV prévia aos procedimentos referidos. Por fim, relativamente ao caso do denosumab ou da terapêutica anti-angiogénica, também não existe informação suficiente para afirmar ou refutar os benefícios da interrupção da terapêutica.¹

Nesta doente, não se punha a questão da interrupção da terapêutica anti-reabsortiva, pois desde Março de 2012 que não a tomava. Mas podia-se ter pensado na interrupção da terapêutica anti-

angiogénica. Relativamente aos cuidados orais adequados prévios ao início da terapêutica, não foi possível encontrar nenhuma informação que apontasse nesse sentido; mas a avaliar pela primeira ortopantomografia de que dispomos (realizada 2 meses após o início das queixas), tais cuidados não devem ter sido efectuados.

TRATAMENTO DA ONMM

Os doentes com ONMM devem evitar procedimentos cirúrgicos dento-alveolares eletivos. O tratamento tem como objetivos: (1) a eliminação da dor, (2) o controlo da infecção dos tecidos moles e duros, e (3) a minimização da progressão (ou da ocorrência) de necrose óssea.^{1,2}

De acordo com o *Special Committee* da *AAOMS*, e com excepção dos casos mais avançados do estágio 3 e dos casos com um sequestro bem definido, parece ser uma abordagem mais prudente considerar primeiro o tratamento não-cirúrgico, e apenas no caso de este não funcionar, considerar o tratamento cirúrgico. Independentemente do estágio da doença, as áreas de necrose óssea que sejam uma constante irritação dos tecidos moles e os sequestros ósseos soltos devem ser removidos ou recontornados, de forma a otimizar a recuperação dos tecidos moles. A extração de dentes sintomáticos dentro de osso necrótico exposto deve ser considerada, uma vez que parece pouco provável que a extração agrave o processo necrótico já estabelecido. Todas os fragmentos de osso removidos têm indicação para exame histológico (particularmente em doentes com historial oncológico).^{1,2} Os critérios de estadiamento da ONMM e as indicações terapêuticas correspondentes a cada estágio são apresentados na (tabela 1).

Esta doente começou por ter dor na região submandibular em Janeiro de 2013, altura em que se observava doença periodontal marcada, com tártaro e recessão gengival. Assim, graças à dor podemos admitir que nesta altura tínhamos um estágio 0. Foram-lhe prescritos anti-inflamatórios, como suposto.

Em Abril [3 meses mais tarde], tinha uma infecção local, manifestada por edema, rubor, dor e um abscesso dentário (em 3.4); contudo, não tinha nem osso necrótico e exposto nem fistulas cutâneas ou mucosas até ao osso. Como tal, não tinha critérios para sair do estágio 0: foram-lhe prescritos antibióticos, como suposto. Em Junho, foi diagnosticada com ONMM, mas não apresentava sinais de infecção local: estágio 1, foi-lhe aconselhada a higienização com solução bactericida, e foi-lhe

Tabela 1 - Critérios de Estadiamento e Terapêutica por Estádio (RUGGIERO et al.)

| Estadiamento da ONMM | | Terapêutica Indicada |
|---|-----------|---|
| Doentes que receberam terapêutica anti-reabsortiva ou anti-angiogénica e Sem necrose óssea aparente | Em Risco | Sem indicação terapêutica Educação e informação do doente |
| Sem evidência clínica de osteonecrose mas: Achados clínicos não específicos ^a ou Alterações radiográficas não específicas ^b ou Sintomas não específicos ^c | Estádio 0 | Analgésicos e antibióticos, se necessários |
| Osso necrótico e exposto ou Fístulas cutâneas ou mucosas até ao osso e Doentes assintomáticos, sem sinais de infeção | Estádio 1 | Higienização com solução bactericida Seguimento clínico trimestral Educação e informação do doente Revisão da indicação do tratamento com bifosfonatos |
| Osso necrótico e exposto ou Fístulas cutâneas ou mucosas até ao osso e Infeção dolorosa, com eritema local (com ou sem drenagem purulenta) | Estádio 2 | Higienização com solução bactericida Antibióticos orais e analgésicos Desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar a infeção |
| Osso necrótico e exposto ou Fístulas cutâneas ou mucosas até ao osso e Infeção dolorosa, com eritema local e Extensão de osso necrótico e exposto ultrapassa a região de osso alveolar ou Fractura patológica ou Fístula extra-oral ou Comunicação oral-antral ou oral-nasal ou Osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar | Estádio 3 | Higienização com solução bactericida Antibióticos orais e analgésicos Desbridamento cirúrgico/ressecção para palição a longo prazo, com resolução da infeção e da dor Ressecção com reconstrução imediata com uma placa de reconstrução ou um obturador ^d |

^a Mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crónica, ou fístula periapical/periodontal não associada a necrose polpar devida a cáries.

^b Perda de osso alveolar ou reabsorção não atribuída a doença periodontal crónica, alterações no padrão trabecular (osso em novelo denso e persistência de osso não remodelado nas cavidades de extração), regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar e/ou o osso basilar em redor, ou espessamento/ocultação do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura e diminuição do espaço do ligamento periodontal).

^c Odontalgia não explicada por uma causa odontogénica, dor no corpo da mandíbula (podendo irradiar para a ATM), dor no seio maxilar (que pode estar associada com inflamação e espessamento da parede do mesmo), ou alteração da função neurosensorial.

^d O médico e o doente devem considerar o potencial insucesso da placa de reconstrução, fruto do efeito da terapêutica anti-reabsortiva e/ou anti-angiogénica a que foram expostos.

também prescrita antibioterapia profilática e realizado um ligeiro desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar uma eventual infecção. Em Julho passou a estágio 2 devido a um abscesso local, e recebeu a antibioterapia correspondente.

Até Setembro de 2014 andou sempre a alternar entre estágio 1 e estágio 2, altura em que a fez a TC Maxilofacial que mostra que a extensão de osso necrótico e exposto ultrapassa a região de osso alveolar. Entra então no estágio 3, tendo sido sujeita a uma intervenção cirúrgica para remoção do sequestro e colocação de PRFC. Encontra-se actualmente a ser seguida na CE de Estomatologia para reavaliação.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todo o pessoal do Serviço de Estomatologia do Hospital Santa Maria, nomeadamente à equipa médica, à equipa de enfermagem, aos auxiliares e às secretárias, pela constante ajuda que me deram e pela maneira como me trataram ao longo destes últimos meses.

Queria agradecer em particular à secretária do Director de Serviço, Sofia Viegas da Glória, pela surpreendente diligência com processos burocráticos e por toda a ajuda que deu e paciência que demonstrou durante todo este processo.

Queria agradecer em particular ao Dr. António Cabral Capelo e ao Dr. Miguel Amaral Nunes pelo interesse no trabalho e pela ajuda ao longo da elaboração do mesmo.

Queria agradecer em particular à Dr.^a Cecília Caldas pela disponibilidade em me ajudar na recolha das informações de FMF e me acompanhar ao longo da elaboração deste trabalho.

Um especial agradecimento ao Professor Dr. Francisco Salvado e Silva, por ter acedido a ser o orientador deste Trabalho Final de Mestrado, pelo seu seguimento sempre atento da evolução do processo, e pela imprescindível disponibilidade para todas as dúvidas e questões colocadas. Por tudo isto, um sincero obrigado.

BIBLIOGRAFIA

Artigos Científicos

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update
RUGGIERO, Salvatore L. et al.
Journal of Oral and Maxillofacial Surgery , Volume 72 , Issue 10 , 1938 - 1956
2. Does Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography Facilitate Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw?
FLEISHER, Kenneth E. et al.
Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Volume 0, Issue 0
(2015 Nov 6. pii: S0278-2391(15)01435-4.)
3. New Insights into Molecular Mechanisms of Sunitinib-Associated Side Effects
ANTÓN-APARICIO, Luis et al.
Mol Cancer Ther December 2011 10:2215-2223

Livros

4. Basic and Clinical Pharmacology
KATZUNG, Bertram & TREVOR, Anthony
12th Edition
(2012) McGraw Hill Professional
776:780 ; 968
5. GOODMAN & GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics
BRUNTON, Laurence, CHABNER, Bruce & KNOLLMAN, Bjorn
12th Edition
(2011) McGraw Hill Professional
1286:1299 ; 1738:1740